UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNEE 1968

LA RESISTANCE PRIMAIRE DU BACILLE TUBERCULEUX

de 1963 à 1967 à ALGER

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1968

par

MERAD-BOUDIA Kheir-Eddine
Né le 12 Novembre 1938 à Tlemcen
Interne des hopitaux d'ALGER

Membres du Jury :

MM.	**HADDAM** :	Maître de Conférence Agrégé. (Chirurgie Thoracique)	Président
	GROSSET :	Maître de Conférence Agrégé. (Bactériologie et Virologie)	Juges
	CHAULET :	Maître de Conférence Agrégé. (Pneumo-Phtisiologie)	
	LARBAOUI :	Maître de Conférence Agrégé. (Pneumo-Phtisiologie)	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536513_0006

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNEE 1968

LA RESISTANCE PRIMAIRE DU BACILLE TUBERCULEUX

de 1963 à 1967 à ALGER

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1968

par

MERAD-BOUDIA Kheir-Eddine
Né le 12 Novembre 1938 à Tlemcen
Interne des hopitaux d'ALGER

Membres du Jury :

MM.	**HADDAM** :	Maître de Conférence Agrégé. (Chirurgie Thoracique)	Président
	GROSSET :	Maître de Conférence Agrégé. (Bactériologie et Virologie)	Juges
	CHAULET :	Maître de Conférence Agrégé. (Pneumo-Phtisiologie)	
	LARBAOUI :	Maître de Conférence Agrégé. (Pneumo-Phtisiologie)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

En présence des Maîtres de cette Faculté,de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons,mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Agrégé T. HADDAM,

qu'il veuille bien trouver ici tous nos remerciements et notre profond respect pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Agrégé GROSSET

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé LARBAOUI

pour l'aide qu'il a bien voulu nous accorder et l'intérêt qu'il nous porte.

Qu'il nous permette de lui témoigner notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé CHAULET

pour les conseils bienveillants qu'il nous a prodigués et l'amabilité qu'il nous témoigne en toute circonstance.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. NEEL, Directeur de l'Institut Pasteur d'Algérie qui nous a ouvert les portes de l'Institut Pasteur et nous a ainsi permis de faire cette thèse.

Avec toute notre gratitude.

A tous les collaborateurs du Service de la Tuberculose de l'Institut Pasteur pour leur aide qui nous a été si précieuse et pour leur gentillesse.

A mes Maîtres

A mes Amis

A mes Collègues.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A ma Femme, à ma Fille

A mon Oncle HAMI

A mon Frère DIDEN

En témoignage de ma profonde affection.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Accueillis ces dernières années avec beaucoup d'enthousiasme,les antibiotiques antituberculeux qui ont entrainé une profonde révolution dans le traitement de la tuberculose,n'ont pas résolu pour autant le problème de la tuberculose.

En effet,actuellement encore,la guérison de la tuberculose pulmonaire n'est ni facilement ni fréquemment obtenue dans de nombreux pays, ALGERIE comprise. Un grand nombre de tuberculeux n'a guère plus d'espoir de guérison que naguère.

Cependant,il faut remarquer que le taux de mortalité autrefois très élevé,est actuellement bien abaissé. Par contre de nombreux tuberculeux,s'ils sont assurés de survivre,deviennent des malades chroniques et posent ainsi un grave problème pour la santé publique.

La seule raison de cet état de fait est toujours la sélection sous l'effet du traitement de bacille résistant aux antibiotiques employés.

La sélection des bacilles résistants est rendue possible par l'existence au sein de toute population bacillaire importante de rares mutants spontanément résistants qui peuvent se multiplier si le traitement ne comporte l'administration que d'un seul antibiotique antituberculeux. Dans ce cas,la population composée initialement de bacilles en majorité sensibles aux antibiotiques est bientôt remplacée par une population résistante à l'antibiotique administré. Le résultat de cette sélection artificielle sous l'effet du traitement est la résistance acquise,cause majeure de l'échec du traitement, c'est à dire du passage à la chronicité de la tuberculose.

Si la chimiothérapie par un seul antibiotique des tuberculoses à population bacillaire importante à bacilles résistants a pour première conséquence de créer des tuberculoses difficilement guérissables,elle a également une autre conséquence moins immédiate mais peut-être plus grave pour la Santé Publique,la résistance primaire. Les tuberculeux à bacilles résistants représentent,en effet, une source permanente de bacilles résistants qui vont contaminer des sujets sains. Ceux-ci feront d'emblée des tuberculoses à bacilles résistants inaccessibles à la chimiothérapie.

Ces bacilles isolés chez des sujets n'ayant jamais été traités sont dits résistants d'emblée ou primaires par opposition aux bacilles résistants isolés de malades déjà traités appelés résistants acquis ou secondaires. Les malades sont dits atteints de résistance primaire par opposition aux malades atteints de résistance acquise.

La résistance primaire étant la conséquence directe de la résistance acquise, on comprend facilement que le rang qu'occupe un pays en matière de fréquence de la résistance primaire soit, comme le considére CANETTI, assez exactement à l'opposé de celui qu'il occupe en matière d'efficacité de la lutte antituberculeuse, ou si l'on préfère de regression de l'endémie bacillaire; cette dernière étant mesurée par le taux annuel des virages tuberculiniques et par l'incidence annuelle de nouveaux cas de la tuberculose.

L'étude de la résistance primaire a donc un double intérêt: tout d'abord un intérêt thérapeutique. En effet, la résistance primaire est une source de difficultés pour les Médecins chargés de définir le meilleur régime thérapeutique à prescrire pour les malades non traités antérieurement. En second lieu, un intérêt épidémiologique.

En effet, la fréquence de la résistance primaire va refléter l'importance du réservoir des malades porteurs de bacilles résistants et donnera la mesure de l'efficacité des moyens de lutte antituberculeux employés.

Le but de notre travail est d'évaluer l'importance de la résistance primaire aussi bien dans les tuberculoses pulmonaires qu'extra-pulmonaires,d'essayer d'analyser les résultats obtenus en 4 ans de I963 à I967 et d'en tirer les conséquences pratiques qui s'imposent.

Ce travail ne s'adresse qu'à des souches de bacilles de Koch, provenant de malades de la seule région algéroise,et n'est pas obligatoirement le reflet de la situation existant dans l'ensemble du pays.

C'est pourquoi nous pensons qu'un travail identique devra, dans l'avenir,s'adresser à des souches provenant de toutes les régions de l'ALGERIE,afin de tenter de réaliser une véritable "carte géographique" de la résistance primaire,et de suivre l'évolution de ce paramètre épidémiologique important.

Seule la réalisation d'un Centre National d'Etudes de la Résistance Primaire pourra nous permettre la connaissance de la prévalence et de l'incidence de la résistance primaire dans tous les pays,afin d'adapter et de renforcer en conséquence la lutte antituberculeuse.

II-HISTORIQUE

Les infections tuberculeuses à bacilles résistants chez des sujets non encore traités ont fait leur apparition dès les premières années de la chimiothérapie antituberculeuse. En effet, en I949, soit 4 ans à peine après que HINSCHAW et FELDMANN (26) eurent rapporté les premières observations de tuberculoses traitées par la Streptomycine, FURTOS, DOANE, BRENAN (I9) signalent les premiers cas de tuberculose présentant une résistance primaire à la Streptomycine. Le phénomène de résistance évoqué pour la Ière fois par KOSSIAKOF (28) et présenté comme facteur important d'échec en thérapeutique par EHRLICH (I6) n'a épargné aucune des substances qui manifestent une activité bactériostatique ou bactéricide sur le bacile de Koch.

Aussi tour à tour la Streptomycine, l'Acide Para-Aminosalicylique, l'Isoniazide, l'Ethionamide, la Cyclosérine, la Kanamycine, la Viomycine, ont fait apparaître des bacilles résistants à ces drogues comme le feront peut être les médicaments antituberculeux qui restent à découvrir.

Un peu partout dans le monde la fréquence de la résistance primaire a été évaluée pour établir la réalité de ces faits. C'est ainsi que BOGEN (4) a colligé plus d'une cinquantaine de statistiques publiées jusqu'en I958 et qui portent sur I7.000 cas. Les pourcentages obtenus oscillent entre 2 et 3% de souches résistantes pour chacun des trois antibacillaires classiques, la résistance globale étant évalué à 5%. Bien qu'il s'agisse d'une statistique d'ensemble,elle paraît bien correspondre aux taux rencontrés dans les différents pays où la lutte antituberculeuse est activement organisée.

// TABLEAU n° I //

Fréquence de la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte (BOGEN I959).

Antibiotiques	Nombre de travaux analysés	Nombre de souches testées	Résistance primaire N	%
S.M.	40	9I87	304	3,3
I.N.H.	20	6584	I46	2,2
P.A.S.	6	I2I5	35	2,9

En ALLEMAGNE OCCIDENTALE en I954, MEISSNER (32) sur I.233 malades bacillifères non traités observés de I956 à I959 constate seulement 34 souches résistantes,soit 2,8% (33).

En GRANDE-BRETAGNE, en I957, le Medical Research Council pour sa part trouve sur 9.374 cultures provenant de 80 services hospitaliers 44 souches résistantes, soit 5,I% (I7).

En FRANCE, en I957, sur 707 cultures de malades non traités,ETIENNE BERNARD et collaborateurs font état de 38 résistances, soit 5,I% (3).

Lors de l'enquête de l'Union Internationale contre la Tuberculose (RIST et CROFTON I959) portant sur I.4I5 malades bacillifères non traités admis dans 72 centres de traitement de I7 pays différents,il fut constaté 6,5% de souches résistantes à au moins I antibacillaire et I,5% résistant à deux antibiotiques (40). 3,5% des bacilles étaient résistants à la Streptomycine, 3% à l'Isoniazide et I,4% au P.A.S. (Acide para-aminosalicylique).

Ainsi on pouvait estimer il y a une dizaine d'années que le taux de résistance primaire ne dépassait guère 5%.

Mais les données récentes sont beaucoup plus alarmantes et une tendance à l'augmentation se manifeste dans divers pays.

C'est ainsi que l'Union Internationale contre la Tuberculose (U.I.C.T.), lors de la première enquête de chimiothérapie qu'elle a menée dans 2I pays a découvert I0,8% de résistance primaire en I964 contre 6,5% en I959 (47).

En FRANCE c'est à THIBIER, CANETTI et GROSSET (4I) que revient le mérite d'avoir éveillé l'attention sur l'élevation du taux de la résistance primaire. Dans le milieu étudiant,ils relèvent, en I958, I0,5% de résistances primaires, en I959, I3,3% et en I960, I5%

Ces constatations ne sont pas isolées. En ALLEMAGNE, DISSMANN et IGLAUER observent 3% de résistances primaires en I955, 4% en I956, 7% en I957 et 9% en I958 (I5). A NEW-YORK, CHAVES et collaborateurs (11) trouvent dans un groupe de vagabonds et de détenus tuberculeux, 6,5% de souches d'emblée résistantes à l'Isoniazide, en I960 sur 428 malades, 59 résistances, soit I3,8%. Dans le compte rendu trimestriel de l'Administration Américaine des " Vétérants " datant d'Octobre I96I on trouve deux rapports provenant d'Hôpitaux. L'un d' eeux provenant de CASTLE POINT, apporte 5 résistances sur 2I malades, soit 25%. L'autre apporte II% de résistance sur 44 malades.

Cependant cet accroissement du taux de la résistance primaire ne s'observe pas en GRANDE BRETAGNE où le taux reste inférieur à 5% (36), car le dépistage et la prophylaxie de la résistance ont été le souci constant des phtisiologues. En SUEDE également le taux reste bas (5,6%).

Dans certains pays, comme les ETATS-UNIS ou la FRANCE par exemple,la résistance primaire est de plus en plus fréquente même si son taux reste dans des limites acceptables.

Dans les pays en voie de développement où la difficulté thérapeutique s'ajoute à la forte densité infectante,la situation comme le montrent les études faites ces dernières années est alarmante.

Au JAPON (qui n'est pas un pays en voie de développement mais qui sur le plan de la tuberculose s'en rapproche), en I957, sur 772 cas testés, il y avait II% de résistances primaires. En I959, sur I.094 cas, on en trouve I5,8%.

Au BRESIL, FRAGA et collaborateurs trouvent I0% de résistances primaires en I96I et I2,9% en I962 (I8).

Au PEROU, la résistance primaire était de 26,9% en I958. Elle est de 29% en I96I (20) .

Au CHILI, ORREGO PUELMA et collaborateurs (38) sur 92 souches d'origine pulmonaire ont I5% de résistance primaire et sur 20 méningites 25%.

En AFRIQUE ORIENTALE, PEPPYS et collaborateurs (39) n'avaient pas trouvé de souches résistantes à l'Isoniazide de I953 à I955. En I959, ils en isolaient I6%.

A HONG-KONG, en I964, sur 302 malades 20% sont résistants

En TURQUIE, de I960 à I962, GOTKCE donne des taux allant de 20 à 23,5% (23).

Au MAROC, en I965, sur 646 cas LAHLOU (31) fait état de 46 résistances, soit I4,8% CHICOU et collaborateurs sur 360 titrages effectués de I960 à I965 trouvent 59 résistances, soit I6,4% (I4).

En ALGERIE, si la résistance primaire était signalée dès I954 par LEVI-VALENSI, la première étude statistique ne remonte qu'à I962 où MOUNEDJI dans sa thèse sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire constate II,6% de résistance à l'Isoniazide, 2,3% à la Streptomycine et 6,9% au P.A.S. (Acide para-amino-salycilique) (37). Entre I963 et I965, LARBAOUI, CHAULET, DRIF

et GROSSET retrouvent, sur 702 malades, I5% de résistance primaire à ALGER (24). Peu après, GROSSET et BENHASSINE (25) devaient évaluer le taux global de résistances primaires à ALGER de I963 à I966 à I4,2%.

Comparativement à d'autres pays, l'ALGERIE occupe donc une position peu reluisante mais sa situation est nettement moins défavorable que certains pays en voie de développement. Le tableau n° 2 résume la situation à cet égard.

// TABLEAU n° 2 //

Fréquence de la résistance primaire dans quelques pays.

Pays	Auteurs	Année de Publication	Nombre cas étudiés	% de souches avec résist. primaire
GRANDE BRETAGNE	MILLER	I966	894	4,I
U. S. A.	HOBBY	I965	I.798	4,7
FRANCE	CANETTI	I967	3.004	I0,2
ITALIE	NITTI	I966	34I	I3,2
ALGER	GROSSET	I967	385	I4,2
HONG-KONG	Coop-Invest	I964	302	20
PEROU	GARCIA	I96I	--	29

L'ALGERIE se place donc dans les pays au taux de résistances primaires élevé et si sa position n'est pas bonne, elle n'est pas catastrophique.

Par contre, ce qui est plus alarmant c'est la fréquence de la résistance à 2, voire à 3 antibiotiques. Ce type de résistance, le plus lourd de conséquences thérapeutiques se retrouve dans la moitié des cas. Le tableau n° 3 montre que cette particularité n'est pas propre à l'ALGERIE mais à l'ensemble des pays en voie de développement.

// TABLEAU N° 3 //

Résistance primaire dans différents pays. Fréquence respective de la résistance à I, 2 et 3 antibiotiques et à l'Isoniazide, la Streptomycine et à l'acide para-amino-salicylique.

Pays et nombre de cas étudiés	Résistance primaire = %					
	I drogue	2 drogues	3 drogues	INH	SM	PAS
GRANDE BRETAGNE 894	3	0,9	0,2	I,7	3	0,8
U. S. A. I373	4,7	0,7	0,4	2,7	2,I	3,2
FRANCE 3004	7,5	2	0,7	4	8,I	I,5
RIO DE JANEIRO 286	8	4,9	0	7	9,8	I
ITALIE 433	I0,4	3,7	0,9	7,8	II,7	0,9
TANGER I08	I2	4,6	--	II,I	9,3	
ALGER 385	8	4,4	I,5	9,3	I0,6	I,2
HONG-KONG 302	I4	5	2	I4	II	3

Une seconde caractéristique se retrouve également dans ces pays : la fréquence de la résistance primaire à l'Isoniazide. Comme le montre le tableau n° 4, dans les pays dits développés la résistance primaire à la Streptomycine se rencontre deux fois, plus souvent en moyenne que la résistance à l'Isoniazide. Dans les pays en voie de développement, au contraire, la résistance primaire à l'Isoniazide est toujours plus fréquente que celle à la Streptomycine.

// TABLEAU N° 4 //

Fréquence respective de la résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine, selon les pays.

Pays	Nombre de cas étudiés	Résistances primaires (%)	
		I. N. H. seul ou associé	S.M. seul ou associé
GRANDE BRETAGNE	974	0,7	2,3
FRANCE	3.004	4	8,I
U. S. A.		2,5	6,3
ALLEMAGNE	I.233	0,7	I,I
GHANA	343	9,I	8,5
AFRIQUE ORIENTALE	242	8,7	2,I
MAROC	646	9,I	8,9
ALGER	702	I5,2	I4,4

Ces chiffres à priori élevés de la fréquence de la résistance primaire ne laissent cependant aucun doute quant à la nature réellement primaire de la résistance. En effet, lors des deux enquêtes du Centre National de la résistance en FRANCE, CANETTI a pu, grâce

à l'interrogatoire direct du malade,l'analyse d'un certain nombre de renseignements cliniques et épidémiologiques (début apparent de la maladie, absence ou prise de drogues pendant moins de I5 jours) l'existence d'une source de contamination, mesurer la vraisemblance de la nature réellement primaire de la résistance. De plus, lors d'une enquête sur des tuberculoses à bacilles résistants observées chez des étudiants parisiens pendant les années I958 et I959, THIBIER, CANETTI, LEPEUPLE et GROSSET ont retrouvé dans 50% des cas la source de contamination (42).

De ces constatations éparses faites sur des pays différents qui utilisent des méthodes particulières, nous n'avons pas la prétention de tirer des conclusions définitives. Cependant,l'ensemble des pourcentages cités,permet d'affirmer la tendance évolutive de la résistance primaire dans de nombreux pays et par conséquent d'affirmer, que le risque de la résistance primaire ne peut être aujourd'hui tenu pour négligeable. Tout concorde également pour démontrer que la résistance primaire est élevée dans les pays où existe une forte densité infectante (jusqu'à 20% en INDE).

De plus elle est grave dans ces pays, car la moitié des résistances le sont à au moins 2 antibiotiques. La résistance est donc une source de difficultés thérapeutiques et une aggravation supplémentaire de la tuberculose dans ces pays,où la lutte antituberculeuse, même s'il n'y avait pas de résistance primaire, pose déjà de grands problèmes.

CHAPITRE I

[illegible]

I. MATERIEL

Notre travail porte sur 794 souches de Mycobactérium tuberculosis isolés à l'Institut Pasteur d'Algérie d'Octobre I963 à Décembre I967, et provenant de malades n'ayant jamais été traités auparavant ou ayant reçu moins de I5 jours de traitement antibiotique. 55 souches ont été isolées en I963 et I964, I06 en I965, 26I en I966 et 372 en I967.

Toutes ont été isolées de sujets dont la maladie a été dépistée dans les Hôpitaux ou les dispensaires de l'agglomération algéroise. 277 sujets ont moins de I5 ans et 5I7 ont I5 ans ou plus; 42I sont de sexe masculin et 379 de sexe féminin.

La majorité des souches, 554 sur 794, soit 69,7%, ont été isolées de tuberculose pulmonaire; le reste, soit 240 souches, ont été isolées de tuberculose extrapulmonaire, en majorité de tuberculoses méningées.

Aucun critère particulier n'a dicté le rassemblement des souches si ce n'est celui imposé par les capacités du laboratoire de la tuberculose de l'Institut Pasteur d'Algérie. Toutefois on ne peut assurer que l'échantillonnage des souches soit exactement représentatif.

En effet il ne résulte aucunement d'un protocole établi à l'avance pour refléter fidèlement selon les lois de la statistique les bacilles responsables de l'incidence tuberculeuse dans l'agglomération algéroise. TOut au plus pouvons-nous prétendre à une bonne approximation.

La récolte des renseignements étant de la plus haute importance dans une enquête sur la résistance primaire, une fiche de renseignements accompagne tout produit pathologique arrivant au laboratoire. Elle précise l'absence antérieure de tout traitement antituberculeux ou s'il y a eu traitement,sa durée et sa nature. Toutes les souches isolées de malades ayant été traités plus de I5 jours ont été éliminées.Comme les autres auteurs,nous considérons comme malades non traités les malades qui n'ont pas reçu de médicaments antibacillaires ou qui en ont reçu moins de quinze jours.

Chaque fois que la résistance d'une souche a été décelée, l'interrogatoire serré et répété des malades, ou des parents lorsqu'il s'agit d'enfants, la vérification des ordonnances quand le malade a été examiné par un médecin avant son hospitalisation ont été entrepris pour vérifier l'absence de traitement. Ainsi, grâce à la fiche de renseignements et à l'interrogatoire,on a pu éliminer de nombreuses souches considérées initialement comme provenant de

malades non traités. Par ailleurs,on a éliminé toutes les fiches qui comportaient de graves lacunes.

Mais,malgré toutes ces précautions,il est possible qu'un petit nombre de malades déjà traités n'aient pas été éliminés,ce qui est inévitable dans les enquêtes de ce genre.

D'autres informations cliniques et épidémiologiques ont été demandées dans cette fiche de renseignements. L'importance de ces informations et leur utilisation dans la confirmation de l'absence de traitement préalable des malades qui font l'objet de notre travail seront exposées en détail lors de l'étude des résultats.

II. METHODES

Toutes les souches ont été isolées au Laboratoire de la tuberculose de l'Institut Pasteur d'Algérie.

a) La méthode choisie pour titrer la sensibilité des souches a été la variante simplifiée de la méthode des proportions décrites par CANETTI, RIST et GROSSET l'ensemencement étant effectué à l'anse de platine calibrée.

b) Mais avant l'étude de la sensibilité proprement dite on a procédé pour les produits contaminés à la décontamination à 37°c pendant 50 minutes du produit pathologique par une quantité égale d'hydroxide de Sodium à 6%, neutralisation par l'acide sulfurique à I5% en présence du bleu de bromothymol et ensemencement sur 4 tubes de Loewenstein Jensen. Pour les produits non contaminés, L.C.R., liquide pleural etc..., une telle technique n'a pas été nécessaire. L'ensemencement a été effectué sans traitement préalable.

c) Pour les tests de sensibilité,le milieu de culture employé a été le milieu de Loewenstein Jensen avec antibiotiques incorporés avant la coagulation. Le milieu est fabriqué à l'Institut Pasteur d'Algérie.

Chaque souche isolée est testée par ensemencement de deux dilutions bacillaires. La quantité de bacilles ensemencés est de $I0^{-4}$mg pour la première dilution et de $I0^{-6}$ mg pour la seconde.

Les concentrations de drogues employées sont les suivantes :

- Isoniazide 0,2 et Imcg/ml (un certain nombre de souches lors des premières années de l'étude n'ont pas été testées à Imcg/ml, cette concentration de drogues n'ayant été introduite dans le test qu'à partir d'avril I965).

- Streptomycine = 4 mcg/ml
- Ethionamide IO et 20 mcg/ml
- Cyclosérine 30 mcg/ml
- Viomycine 30 mcg/ml
- Kanamycine 20 mcg/ml

Une première lecture est faite au 28ème jour. La lecture définitive est faite au 42ème jour. Sont considérées comme résistantes à l'antibiotique les souches qui répondent aux critères suivants :

- Isoniazide = au moins I% de bacilles résistants à 0,2 mcg/ml.
- Streptomycine = au moins I% de bacilles résistants à 4 mcg/ml.
- Acide para-aminosalicylique au moins I% de bacilles résistants à 0,5 mcg/ml.
- Ethionamide = au moins IO% de bacilles résistants à 20 mcg/ml.
- Kanamycine = au moins IO% de bacilles résistants à 20 mcg/ml.
- Cyclosérine = au moins IO% de bacilles résistants à 30 mcg/ml.
- Viomycine = au moins IO% de bacilles résistants à 30 mcg/ml.

d) Notons enfin que pour l'année I967, on a refait les tests de sensibilité à l'Isoniazide aux concentrations suivantes : 0,I mcg/ml; 0,2 mcg/ml; Imcg/ml et I0 mcg/ml pour toutes les souches résistantes à l'Isoniazide. Ces mêmes souches ont été soumises par ailleurs à un test à la catalase.

On sait en effet que l'étude de la catalase permet de reconnaître 2 groupes de bacilles résistants : ceux qui manifestent une activité catalasique semblable à celles des bacilles sensibles, et ceux qui sont pratiquement dépourvus de catalase. Le deuxième groupe comprend presque tous les bacilles fortement résistants à l'Isoniazide. Notre but a été de confronter nos résultats avec cette notion. La recherche de la catalase a été faite à 22° et 70° sur des cultures jeunes. La technique a été la suivante : on place I0 mcg (une anse pleine) de culture dans deux tubes à hémolyse contenant 2 gouttes d'H_2O distillée stérile. On porte l'un des tubes au bain-marie à 70° pendant I5 minutes. On refroidit aussitôt après on introduit dans les 2 tubes, Iml de la solution suivante :

- eau distillée : I70 ml
- Twæn 80 : I0 ml
- Eau oxygénée II0 vol. : 30 ml.

On dissout à chaud le Tween dans l'eau,puis on ajoute l'eau oxygénée lorsque le premier mélange est refroidi.

La lecture se fait après 5 minutes de contact; on note le dégagement gazeux :

- s'il n'y a pas de mousse, la catalase est négative.
- S'il y a simple couronne de mousse, la catalase est ± positive.
- Si la hauteur de mousse a de I à 5 mm, la catalase est franchement positive.

II H A P I T R E II

R E S U L T A T S // G L O B A U X

Sur les 794 souches de Mycobactérium tuberculosis isolées de malades n'ayant jamais été traités, I32 sont résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Le taux global de résistance primaire est donc de I6,6% (Tableau n° 5).

Le type des résistances constatées est variable. Toutefois 3 types dominent. Le plus fréquent est la résistance à l'association Isoniazide + Streptomycine qui a été retrouvé dans 38 souches, soit dans 4,7% des cas. Vient ensuite la résistance à l'Isoniazide seul avec 36 souches résistantes soit 4,5%. La résistance à la Streptomycine seule vient en troisième position avec 30 cas, soit 3,7%.

// TABLEAU N° 5 //

Répartition des différents types de résistance primaire.

Types de résistance	Nombre	% du total des cas testés (794)
INH seul	36	4,5
INH + Streptomycine	38	4,7
INH + P.A.S.	I	0,I
INH + Trécator	I	0,I
INH + S.M. + P.A.S.	II	I,3
INH + S.M. + I3/I4	6	0,7
INH + S.M. + PAS + I3I4	4	0,5
P.A.S. seul	I	0,I
Streptomycine seule	30	3,7
Strepto + P.A.S.	I	0,I
Strepto + Trécator	I	0,I
Strepto + Kanamycine	I	0,I
S.M. + Kana + Viomycine	I	0,I
Total.....	I32	I6,6%
Résistants à I drogue	67	8,4
" " " 2 drogues	43	5,4
" " " 3 drogues	I8	2,2
" " " 4 drogues	4	0,5
INH seul ou associé	97	I2,3
SM seule ou associée	93	II,7
PAS seul ou associé	I8	2,2
Trécator seul ou assoc.	I2	I,5

Les autres résistances sont moins courantes. En effet, si l'on excepte la résistance à l'association Isoniazide + Acide para-aminosalicylique + Streptomycine qui a été retrouvée dans II cas (I,3%), la résistance à l'Isoniazide + Streptomycine + Trécator.

retrouvée dans 6 cas (0,7%) et la résistance à l'Isoniazide + Streptomycine + Acide Para-aminosalicylique + Trécator dans 4 cas (0,5%), les autres résistances, P.A.S. (Acide para-aminosalicylique) seul, Isoniazide + Acide Para-aminosalicylique, Isoniazide + Trécator, Streptomycine + Acide Para-aminosalicylique, Streptomycine + Trécator, Streptomycine + Kanamycine, Streptomycine + Kanamycine + Viomycine. N'ont été retrouvées chacune d'elle qu'une seule fois, soit dans 0,I2% des cas.

Par ailleurs, l'analyse de ces I32 cas de résistance montre que l'antibiotique le plus souvent en cause est l'Isoniazide. En effet la résistance à l'Isoniazide seul ou associé existe dans I2,3%,des cas. On la retrouve un peu plus souvent que la résistance à la Streptomycine (II,7%). Les autres résistances Acide Para-aminosalicylique seul ou associé et Trécator seul ou associé, viennent loin derrière puisqu'elles ne représentent respectivement que 2,2% pour la première résistance et I,5% pour la seconde.

On note aussi que sur les I32 résistances, 67, soit 8,4% du total des souches,concernent un antibiotique seulement tandisque 65, soit 8,I% concernent au moins deux antibiotiques. Près de la moitié des souches sont donc résistantes à plus d'un antibiotique.

Deux points méritent d'être particulièrement soulignés :

I°) la résistance à plus d'une drogue est fréquente, notamment la résistance à l'association Isoniazide + Streptomycine qui est la base de la chimiothérapie antituberculeuse. On la retrouve dans 8,I% des souches testées.

2°) La prédominance de la résistance à l'Isoniazide (I2,I% des souches testées), qui témoigne de l'extrême prévalence de l'Isoniazide résistante parmi les souches de bacilles tuberculeux présentes à ALGER.

Mais si ces chiffres donnent un aperçu global de la fréquence et de la gravité de la résistance primaire,il reste à déterminer si la résistance primaire est stable d'année en année, si elle est identique dans la tuberculose pulmonaire et la tuberculose extra-pulmonaire,si elle est influencée par le sexe et surtout par l'âge; toutes questions auxquelles nous allons maintenant nous efforcer de répondre.

Toutefois avant d'aborder ces différentes questions voyons le niveau de résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine des souches résistantes à ces drogues.

(a) NIVEAU DE RESISTANCE A L'ISONIAZIDE

88 souches résistantes à l'Isoniazide ont été testées à 0,2 mg/ml et à Img/ml.

// TABLEAU N° 6 //

Niveau de résistance à l'Isoniazide des souches résistantes à cette drogue (Isoniazide seul ou associé).

	Total des souches R. à l'INH	Nombre de souches ayant :			
		IO à I00% de BK. R.à Imcg/ml	I à 9% de BK.R.à Imcg/ml	IO à I00% de BK.r.à 0,2mcg/ml	I à 9% de BK.R. à 0,2mcg/ml
Nombre	88	63	5	I7	3
%	I00%	7 3 %		22, 7 %	

Plus 9 souches qui n'ont pas été testées à Imcg/ml d'Isoniazide :

- 7 ont entre IO et I00% de Bacilles résistants à 0,2 mcg/ml
- 2 ont entre I et IO% de bacilles résistants à 0,2 mcg/ml.

63 souches contiennent entre I0 et I00% de mutants résistants à I mcg/ml et 5 entre I et 9% à cette concentration. Les 20 autres souches contiennent des bacilles d'un niveau de résistance bien inférieur. I7 ont entre I0 et I00% de mutants résistants à 0,2 mcg/ml et 3 entre I et 9% de mutants résistants à cette concentration. Notons que sur les 9 souches résistantes qui n'ont pas été testées à Imcg/ml, 7 ont entre I0 et I00% de mutants résistants à 0,2 mcg/ml et 2 entre I et I0% de mutants résistants à 0,2 mcg/ml. Leur niveau de résistance doit donc être très semblable à celui des souches testées à 0,2 et I mcg/ml d'Isoniazide.

Ainsi, près du quart (22,7%) des souches résistantes ont une résistance faible à l'Isoniazide (moins de I% de bacilles résistants à I mcg/ml).

Cette fréquence de résistance faible à l'Isoniazide apparait encore plus nettement lorsque l'on teste les souches à I0 mcg/ml d'Isoniazide comme nous l'avons fait pour les souches résistantes à l'Isoniazide de l'année I967.

48 souches sur un total de 53 souches résistantes primaires à l'Isoniazide isolées en I967, ont été testées aux concentrations d'Isoniazide suivantes : I0 mcg/ml, Imcg/ml, 0,2 mcg/ml et 0,I mcg/ml.

// TABLEAU N° 7 //

Répartition comparée des souches résistantes primaires à l'Isoniazide isolées à ALGER en I967 et à PARIS en I964,en fonction du niveau de résistance à l'Isoniazide.

Année Lieu	Nombre de souches testées	Nombre de mutants résistants à l'I.N.H.							
		I0 à I00% à I0 mcg/ml		I0 à I00% à I mcg.		I0 à I00% à 0,2 mcg.		I0 à I00% à 0,I mcg.	
		Nbre.	%	Nbre.	%	Nbre.	%	Nbre.	%
I967 ALGER	48	7	I4,5	2I	43,7	I7	35,4	3	6,2
I964 PARIS CANETTI.	98	I4	I4,2	40	40,8	34	37,7	I0	I0,2

Le Tableau n°7 rapporte comparativement aux résultats obtenus par CANETTI au Centre Français d'Etudes sur la Résistance Primaire,la répartition des souches résistantes selon leur niveau de résistance. On constate que les résultats de PARIS et d'ALGER sont strictement parallèles. Dans les deux cas,les souches fortement résistantes à l'Isoniazide, celles qui ont de I0 à I00% de mutants résistants à I0 mcg/ml sont très peu nombreuses (I4,5% à ALGER et I4,2% à PARIS). Cette particularité ne se retrouve pas,on le sait, avec les souches résistantes acquises à l'Isoniazide (9).

L'étendue de l'activité catalasique des souches résistantes primaires à l'Isoniazide confirme ces constatations sur le tableau N° 8

// TABLEAU N° 8 //

Réaction à la catalase des souches résistantes à l'Isoniazide isolées durant l'année I967.

	Nombre	Catalase							
		Négative (-)		Positive (+) ou ±			Fortement positive		
		Nbre.	%	Nbre.	%		Nbre.	%	
Souches présentant IO à IOO% de R. à IO mcg/ml	7	7	IOO%	0	-		0		
Souches présentant IO à IOO% de R. à I mcg/ml	2I	4	I9	6	28,9		II	52,I	
Souches présentant IO à IOO% de R. à 0,2 mcg/ml	I7	2	I2,2	4	25		II	64,7	
Souches présentant IO à IOO% de R. à 0,I mcg/ml	3	0	0	0	0		3	IOO	
	48	I3	27	I0	20,8		25	52,8	

On remarque que seules les souches de résistance élevée sont toutes catalase négative. A l'opposé les souches de faible résistance (à 0,I mcg/ml seulement) sont toutes catalase fortement positive.

Pour les autres concentrations,les résultats sont intermédiaires,les souches étant d'autant plus souvent catalase fortement positive qu'elles sont moins résistantes à l'Isoniazide.

Pour l'ensemble des souches,25 sont catalase fortement positive, soit 52,8%, et I0 catalase faiblement positive, soit 20,8%, alors que I3 seulement, soit I7,6%,sont catalase négative.

(b) NIVEAU DE RESISTANCE A LA STREPTOMYCINE.

L'étude de la proportion des mutants résistants à 4 mcg/ml de Streptomycine montre que dans la majorité des cas la résistance est élevée.

// TABLEAU N° 9 //

Niveau de résistance à la Streptomycine des souches résistantes à cette drogue (Streptomycine associée).

	Souches résistantes à la Streptomycine.	I à 9% de résistance à 4 mcg/ml	I0 à I00% de résistance à 4 mcg/ml
Nombre	93	I6	77
%	I00%	I7,2%	82,8%

En effet, 77 souches, soit 82,8%, contiennent entre I0 et I00% de mutants résistants à 4 mcg/ml alors que I6 seulement (I7,2%) contiennent entre I et 9% de mutants résistants à 4 mcg/ml.

Notons aussi que la résistance à la Streptomycine est plus souvent associée (67,7% des cas) qu'isolée 32,3% des cas et que cette association est d'autant plus fréquente que le nombre de mutants résistants est élevé (Tableau n° 5)

// TABLEAU N°IO //

Fréquence de la résistance à au moins l'antibiotique autre que la Streptomycine en fonction du taux de bacilles Streptomycino-résistants contenus dans les souches.

Teneur en bacilles résistants à 4 mcg/ml de Streptomycine.	Total	Souches résistantes à un ou plusieurs antibiotiques autre que la Streptomycine	
		Nombre	%
Moins de I% (souches sensibles à la Streptomycine	70I	39	5,6
I à 9%	I6	7	43,7
IO à I00%	77	56	72,8
Total.....	794	I02	I2,8

En effet, une résistance associée à la résistance à la Streptomycine est constatée dans 43,7% des cas, quand le nombre de mutants résistants à la Streptomycine est compris entre I et IO% et dans 72,8% des cas,quand le nombre des mutants résistants est compris entre IO et I00%.

Par ailleurs, la résistance primaire à la Streptomycine est d'un niveau nullement moindre que celui de la résistance acquise à cette drogue. Dans la résistance acquise (6), 95,I% des souches contiennent entre IO et I00% de mutants résistants à 4 mcg/ml. Toutefois,à l'inverse de ce que l'on observe en résistance acquise, la résistance primaire à la Streptomycine seule se voit assez fréquemment puisque,sur 93 souches résistantes primaires à la Streptomycine 30, sont résistantes à la Streptomycine seule,soit 32,2%. Dans la résistance acquise, sur 6II souches résistantes à la Streptomycine 45% seulement le sont à la Streptomycine seule.

L'étude des niveaux de résistance confirme donc qu'une différenc très importante sépare la résistance primaire à l'Isoniazide; la part des résistances faibles est plus élevée en résistance primaire qu'en résistance acquise. Cette différence n'existe nullement dans la résistance à la Streptomycine.

Comment expliquer ces particularités de la résistance à l'Isoniazide et à la Streptomycine ?

I/ Résistance à l'Isoniazide

Deux hypothèses sont avancées pour expliquer les différences entre résistance primaire et acquise à l'Isoniazide.

- La chute de l'Isoniazide-résistance chez le sujet nouvellement infecté (phénomène observé expérimentalement chez le singe et cobaye) et la virulence plus grande des souches conduiraient à ce que la proportion des contaminations à bacilles Isoniazido-résistants qui engendrent une tuberculose évolutive, soit plus forte lorsque la souche est de résistance basse que lorsque la souche est de résistance élevée.

Il y aurait donc un phénomène de sélection parmi les souches Isoniazido-résistantes apparaissant au cours de la chimiothérapie et offertes à l'infection des sujets sains.

Les souches retrouvées en cas de résistance primaire représentent jusqu'à un certain point une sélection de souches les plus virulentes, sélection opérée par l'ensemble des sujets exposés. Ces hypothèses ont d'ailleurs reçu une confirmation lors des deux dernières enquêtes sur la résistance primaire effectuée par CANETTI.

Les risques courus par des sujets sains au contact de sujets expectorantdes souches Isoniazido-résistantes seraient minimes lorsqu'il s'agit de résistance élevée. Mais il faut bien dire que ces risques existent quand même car des tuberculoses excavées à bacilles hautement résistants à l'Isoniazide et catalase négative existent.

2/ La résistance à la Streptomycine.

Le contraste entre la fréquence actuelle de la résistance à la Streptomycine seule lorsqu'il s'agit de résistance primaire et sa rareté lorsqu'il s'agit de résistance acquise s'explique par trois hypothèses :

- la Streptomycine seule ou associée à la Pénicilline est encore fréquemment employée dans le traitement des infections pulmonaires non tuberculeuses. Si l'infection pulmonaire ainsi traitée est en fait une tuberculose méconnue,les conditions sont réunies pour le développement d'une Streptomycino-résistance qui,lorsque la tuberculose s'extériorisera ultérieurement,apparaîtra comme une résistance primaire alors qu'il s'agit en fait d'une résistance acquise.

Cette hypothèse ne semble pas rallier tous les suffrages car la résistance à la Streptomycine ne survient avec fréquence que dans les tuberculoses cavitaires et d'autre part,tout traitement par l'association " Péni-Strepto " est toujours un traitement de courte durée. Les conditions sont en fait rarement réunies pour que la sélection des mutants Streptomycino-résistants puisse s'opérer.

De même,on a pu avancer que les souches résistantes primaires à la Streptomycine seule ont été sélectionnées à l'époque précédant I950, où la résistance acquise à la Streptomycine seule était fréquente. La transmission de ces souches résistantes à la Streptomycine a pu se faire à cette époque,ou encore plus tardivement lors d'une rechute. Cette hypothèse ne peut non plus être retenue car on observe des résistances primaires à la Streptomycine seule chez des enfants en bas-âge qui n'ont pu par conséquent être contaminés il y a..... 20 ans !

Par contre, la troisième hypothèse,qui repose par ailleurs sur des bases expérimentales solides,semble être la plus vraisemblable. La fréquence de la résistance à la Streptomycine seule s'expliquerait ainsi : des souches qui sont résistantes à la Streptomycine et à l'Isoniazide chez le contaminateur perdent,chez le contaminé, leur résistance à l'Isoniazide tout en gardant leur résistance à la Streptomycine (CANETTI). Une explication supplémentaire a été proposée par MILLER (35) : c'est la lente montée de souches naturellement résistantes à la Streptomycine. Des souches streptomycino-résistantes ont en effet été trouvées chez des malades non traités à une époque où la résistance à cet antibiotique avait peu de chance d'être d'origine thérapeutique.

Si de telles souches ontpréexisté à l'emploi de la Streptomycine,il est fort possible qu'elles aient été progressivement sélectionnées par l'emploi massif de la Streptomycine et qu'elles émergent maintenant avec une fréquence croissante. On assisterait ainsi,en tuberculose,au même mécanisme que dans beaucoup d'autres infections (staphylococcie,gonococcie par exemple).

L'étude du niveau des résistances primaires confirme donc deux notions rendues classiques par CANETTI : la résistance à l'Isoniazide est une résistance faible; la résistance à la Streptomycine est une résistance élevée.

Le niveau de résistance étant étudié,voyons maintenant l'évolution de la résistance primaire,d'année en année,sa fréquence, son type et sa répartition suivant l'âge dans les différentes localisations de la tuberculose.

I) Résultats selon l'année où la souche a été isolée : mis à part les résultats de l'année 1963-1964, qui sont sujets à caution par le faible nombre de cas testés et par une certaine imprécision dans l'interrogatoire des malades,les résultats des autres années

sont assez convergents : ils semblent indiquer que le taux de résistance primaire dans l'agglomération algéroise est situé entre I5 et 20% et qu'il est en progression. En effet, il était à I2,2% en I965 puis est passé à I4,4% et à I8,2% respectivement en I966 et I967. L'âge ne semble pas jouer de rôle particulier dans le taux de résistance primaire. Celui-ci est en effet de I6,2% chez les moins de I5 ans et de I6,8% chez les plus de I5 ans.

// TABLEAU N° II //

Evolution du taux des résistances primaires d'année en année suivant l'âge et la nature.

Année	Nombre de souches testées	% de résistance.	Age		Formes de Tuberculose	
			- I5 ans % de R.	+ I5 ans % de R.	Pulmonaires.	Extra-Pulmonaires
I963-64	55	2I,8	0	23,3	2I,7	22,2
I965	I06	I2,2	I3,2	I0,6	I4	I0,2
I966	26I	I4,4	I6	I4,3	I8,7	6,2
I967	372	I8,2	I8,7	I7,9	20,3	II,8
Total...	794	I6,6	I6,2	I6,8	I9,3	I0,4

La localisation de la maladie tuberculeuse semble, à l'inverse de l'âge, jouer un rôle important.

Comme le montre le tableau n° II, le taux de résistance primaire est presque le double en tuberculose pulmonaire qu'en tuberculose extrapulmonaire, I9,3% contre I0,4%. L'influence de la localisation tuberculeuse a déjà été signalée par d'autres auteurs (25). Son importance est telle que nous allons maintenant l'étudier en détail.

2) Résultats selon la localisation de la maladie tuberculeuse.

Comme on peut le constater dans le tableau n° I2 les souches isolées proviennent de nombreuses localisations de la maladie tuberculeuse. A quelques exceptions près, toutes d'ailleurs se rapportant à un nombre faible de souches, les taux de résistance primaire sont uniformément plus faibles en tuberculose extrapulmonaire qu'en tuberculose pulmonaire.

// TABLEAU N° I2 //

Fréquence de la résistance primaire selon la localisation de la maladie tuberculeuse.

Localisation tuberculeuse	Total testé	Souches Résistantes	
		Nombre	Pourcentage
Pulmonaire	554	I07	I9,3
Pleurale	32	4	I2,5
Méningée	I65	I5	8,5
Ostéo-articulaire	I9	2	I0,5
Ganglionnaire	II	I	9
Péritonéale	8	I	I2,5
Cutanée	2	I	50
Diverses	3	I	25
Total.....	794	I32	I6,6

DIVERS =

Total = 43
Nbre. = 6
%.R. = I3,9

Pour des raisons de simplification nous considérerons séparément la résistance primaire en tuberculose pulmonaire,en tuberculose méningée,en tuberculose pleurale et enfin dans les localisations tuberculeuses autres.

A/ La résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire

Calculé sur 554 souches,le taux de résistance primaire en tuberculose pulmonaire est de I9,3%,soit un taux nettement plus élevé que le taux de I6,6% qui est le taux " toutes localisations ".

// TABLEAU N° I3 //

Fréquence et nature de la résistance primaire en tuberculose pulmonaire selon l'âge des malades.

Age des malades	Total testé	Résistants		Types de Résistance									
				INH seul		SM seule		INH + SM		Divers avec INH		Divers sans INH	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Moins de I5 ans	I82	3I	I6,9	8	4,3	I0	5,4	5	2,I	8	4,3	0	-
I5 ans et et plus	372	76	20,4	22	5,8	I2	3,2	27	7,2	II	2,9	4	I
Total....	554	I07	I9,3	30	5,4	22	3,9	32	5,7	I9	3,4	4	0,7

D'une manière globale, la résistance primaire en tuberculose pulmonaire est grave. En effet, comme on peut le constater à l'examen du tableau n° I3, la résistance à un antibiotique est notée dans 9,3% des cas et la résistance à plus d'un antibiotique dans I0% des cas.

Lorsque c'est un seul antibiotique qui est concerné,l'Isoniazide vient en première place (5,4%) devant la Streptomycine (3,9%).

Lorsqu'on a à faire à plus d'un antibiotique,c'est essentiellement à l'association INH + SM (5,9%) et à diverses associations comportant l'INH (3,2%). Si l'on examine maintenant la résistance primaire en tuberculose pulmonaire comparativement chez l'enfant (moins de I5 ans) et l'adulte (I5 ans et plus),on constate qu'elle est à la fois plus fréquente et plus grave chez l'adulte que chez l'enfant. La plus grande fréquence est évidente : I6,9% de résistance primaire chez les moins de I5 ans contre 20,4% chez les plus de I5ans.

La plus grande gravité de la résistance chez l'adulte est liée à deux faits. Tout d'abord à ce que,chez l'adulte,la résistance primaire est,dans II,I% des cas sur un pourcentage total de 20,4 une résistance à plus d'un antibiotique alors que chez l'enfant la résistance à plus d'un antibiotique. n'existe que dans 6,4% des cas sur un pourcentage global de I6,9.

Le deuxième facteur de plus grande gravité chez l'adulte est représenté par l'Isoniazide seul ou associé qui est presque toujours en cause dans la résistance primaire,ce qui n'est pas le cas chez l'enfant.

En effet,chez celui-ci, la résistance primaire à la Streptomycine seule existe dans un tiers des cas,soit dans 5,4% sur un pourcentage global de I6,9 alors que chez l'adulte elle n'existe que dans un sixième des cas,soit dans 3,2% sur un pourcentage global de 20,4%.

Fréquence (I9,3%); gravité (I0% de résistance à plus d'un antibiotique), plus grande gravité chez l'adulte que chez l'enfant, tels sont les caractères essentiels de la résistance primaire en tuberculose pulmonaire.

B/ La résistance primaire dans la tuberculose méningée.

Sur les I65 souches de bacilles tuberculeux isolés de méningites,I5 soit 9% sont résistantes. La résistance primaire en tuberculose méningée est donc relativement peu élevée.

Comme le montre le tableau n° I4 elle est ainsi relativement peu grave. En effet, la résistance à un antibiotique est nettement plus fréquente que la résistance à plus d'un antibiotique (5,5% des cas contre 3,5%).

// TABLEAU N° I4 //

Fréquence et nature de la résistance primaire en tuberculose méningée selon l'âge des malades.

Age des malades	Nombre testé	Résistants		Types de Resistances											
				INH seul		SM seule		INH + SM		INH+ SM + PAS		INH + SM +PAS + I3I4			
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Moins de I5 ans	II4	II	9,6	2	I,7	5	4,3	2	I,7	I	0,8	I	0,8		
I5 ans et plus	5I	4	7,8	2	3,8	0	-	I	I,8	I	I,8	0	-		
Total...	I65	I5	9	4	2,5	5	3	3	I,8	2	I,2	I	0,6		

Par ailleurs, la fréquence et la nature de la résistance diffèrent suivant l'âge. Chez les sujets de moins de I5 ans, on trouve 9,6% de résistance primaire et chez les plus de I5 ans, 7,8%.

Mais dans le premier groupe,5,3% des souches sont résistantes à l'Isoniazide seul ou associé,tandis que dans le deuxième groupe 7,8%,soit la totalité des souches,sont résistantes à l'Isoniazide.

La différence majeure entre l'adulte et l'enfant est qu'un pourcentage plus faible d'Isoniazido-résistance est constaté chez l'enfant malgré un taux global de résistance plus élevé.

Cette anomalie est due à l'existence de nombreuses souches résistantes à la Streptomycine seule chez l'enfant,ce qui est d'une importance thérapeutique considérable. En effet,les souches résistantes primaires isolées chez l'enfant,bien que plus nombreuses, sont plus souvent accessibles à l'Isoniazidotherapie que celles qui sont isolées chez l'adulte.

C/ La résistance primaire dans la tuberculose pleurale.

Sur les 32 souches isolées,4 sont résistantes,ce qui donne un taux de résistance primaire de I2,5% en tuberculose pleurale. La résistance à l'Isoniazide seul n'a pas été observée. Deux souches sont résistantes à la Streptomycine seule,I souche à l'association Isoniazide + Streptomycine et une souche à Streptomycine + Trécator. (Tableau n° I5).

// TABLEAU N° I5 //

Fréquence et nature de la résistance primaire en tuberculose pleurale selon l'âge des malades.

Total testé	Résistants		Types de Resistance					
			SM seule		INH + SM		Divers	
	N	%	N	%	N	%	N	%
32	4	I2,5	2	6,2	I	3,I	I	3,I

Le faible nombre de souches testées ne permet de tirer aucune conclusion solide de ces résultats. Toutefois,les types de résistances constatés rappellent ceux de la tuberculose méningée.

D/ La résistance primaire dans les autres localisations de la tuberculose.

Le taux des résistances primaires des 43 souches isolées de localisations tuberculeuses diverses (ostéo-articulaires,ganglionnaires,péritonéales etc...) est de I3,9%; il correspond à 6 souches : 2 résistances à l'Isoniazide seul,I à la Streptomycine seule, 2 à l'association Isoniazide + Streptomycine et I à la Streptomycine + Acide Para-aminosalicylique. (Tableau N° I6).

// TABLEAU N° I6 //

Fréquence et nature de la résistance primaire en tuberculose à localisation autre quepulmonaire,méningée ou pleurale.

Total Testé	Résistants		Types de Resistance							
			INH seul		SM seule		INH + SM		Divers	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
43	6	I3,9	2	4,6	I	2,3	2	4,6	I	2,3

Ces résultats appellent les mêmes commentaires que ceux qui ont été faits précedemment pour les souches isolées de tuberculose pleurale.

E/ Comparaison entre résistance primaire en tuberculose pulmonaire et résistance primaire en tuberculose extra-pulmonaire.

La tuberculose pulmonaire se distinguant de la tuberculose extra-pulmonaire par le point fondamental qu'elle est une maladie développée au point d'implantation des bacilles alors que la tuberculose extra-pulmonaire est une maladie développée par essaimage des bacilles à partir du point d'implantation,on peut regrouper d'une part les souches isolées de tuberculose pulmonaire et d'autre part les souches isolées de tuberculose extra-pulmonaire.

A cet égard,le tableau n° I7 montre que la moindre fréquence de résistances primaire dans la tuberculose extra-pulmonaire est due à une moindre fréquence de la résistance à l'Isoniazide.

// TABLEAU N° I7 //

Fréquence et nature comparées de la résistance primaire en tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire.

Localisation tuberculeuse	Total testé	Résistants		Types de résistance									
				INH seul		SM seule		INH + SM		Divers avec INH		Divers sans INH	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pulmonaire	554	I07	I9,3	30	5,4	22	3,9	32	5,7	I9	3,2	4	0,7
Extra-pulmonaire	240	25	I0,4	6	2,5	8	3,3	6	2,5	4	I,6	I	0,4

// TABLEAU N° I8 //

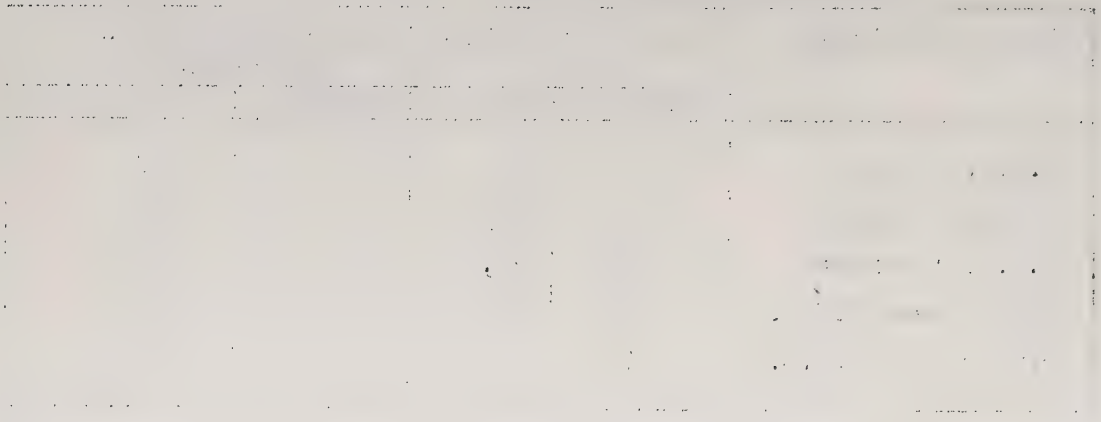
Répartition des types de résistance parmi les souches résistantes primaires.

Type de résistance	Tuberculose pulmonaire		Tuberculose extra-pulmonaire	
	Nombre	%	Nombre	%
I.N.H. seul	30	28	6	24
Strepto seule	22	20,5	8	32
I.N.H. + Strepto	32	29,9	6	24
Divers avec I.N.H.	I9	I7,7	4	I6
Divers sans I.N.H.	4	3,7	I	4
Total.....	I07	I00	25	I00

En effet,le taux de résistance primaire à l'Isoniazide seul,à l'association Isoniazide + Streptomycine et aux associations diverses contenant l'Isoniazide est régulièrement de moitié inférieur en tuberculose extra-pulmonaire qu'en tuberculose pulmonaire.

Seul le taux de résistance primaire à la Streptomycine est identique en tuberculose pulmonaire et en tuberculose extra-pulmonaire. Tout se passe donc comme s'il y avait un rabotage global de la résistance primaire en tuberculose extra-pulmonaire, affectant essentiellement la résistance à l'Isoniazide seul ou associé mais épargnant la résistance à la Streptomycine.

Ce fait,pour surprenant qu'il soit, s'explique aisèment.



Les bacilles résistants à la Streptomycine seule conservent toute leur virulence alors que les bacilles résistants à l'Isoniazide (seul ou associé) présentent une forte diminution de leur virulence; c'est pourquoi ils essaiment moins fréquemment à partir d'un foyer pulmonaire que les précédents.

3) Verification de la nature réellement primaire des résistances constatées.

Devant l'importance des taux de résistance primaire , devant leur gravité,on est amené à se demander dans quelle mesure les résistances constatées sont réellement primaires,c'est à dire si elles proviennent bien de malades n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou en ayant reçu pendant une durée négligeable.

L'interrogatoire répété du malade,l'analyse d'un certain nombre de renseignements cliniques et épidémiologiques ont permis de mesurer le degré de vraisemblance de la nature réellement primaire des résistances constatées.

Les renseignements sur lesquels se fonde notre analyse ont porté sur les points suivants :

- la date du début apparent de la maladie,l'absence totale de prise de drogues antibacillaires ou la prise pendant moins de I5 jours,l'existence ou non d'une source de contamination.

- Les tableaux n° I9, 20, 2I, 22 donnent pour les seuls malades atteints de tuberculose pulmonaire,les résultats de l'analyse des renseignements disponibles. Aucun fait ne nous a semblé mettre en doute la nature primaire des résistances. En effet, la résistance primaire ne semble pas plus fréquente lorsque la date du début de la maladie est inférieure à I mois ou supérieure à 3 mois. D'autre part,l'absence de prise de drogues ou la prise pendant moins de I5 jours ne semble pas non plus jouer un rôle déterminant.

L'analyse précise des renseignements concernant la recherche de la source de contamination,du traitement éventuel,du contaminateur,du début apparent de la maladie n'a pas été possible,car trop de fiches étaient incomplètes à cet égard (Tableau n° I9).

Par ailleurs, une analyse de l'état radiologique de 457 tuberculeux pulmonaires au moment de leur hospitalisation a été effectuée (Tableau n° 22).

// TABLEAU N° I9 //

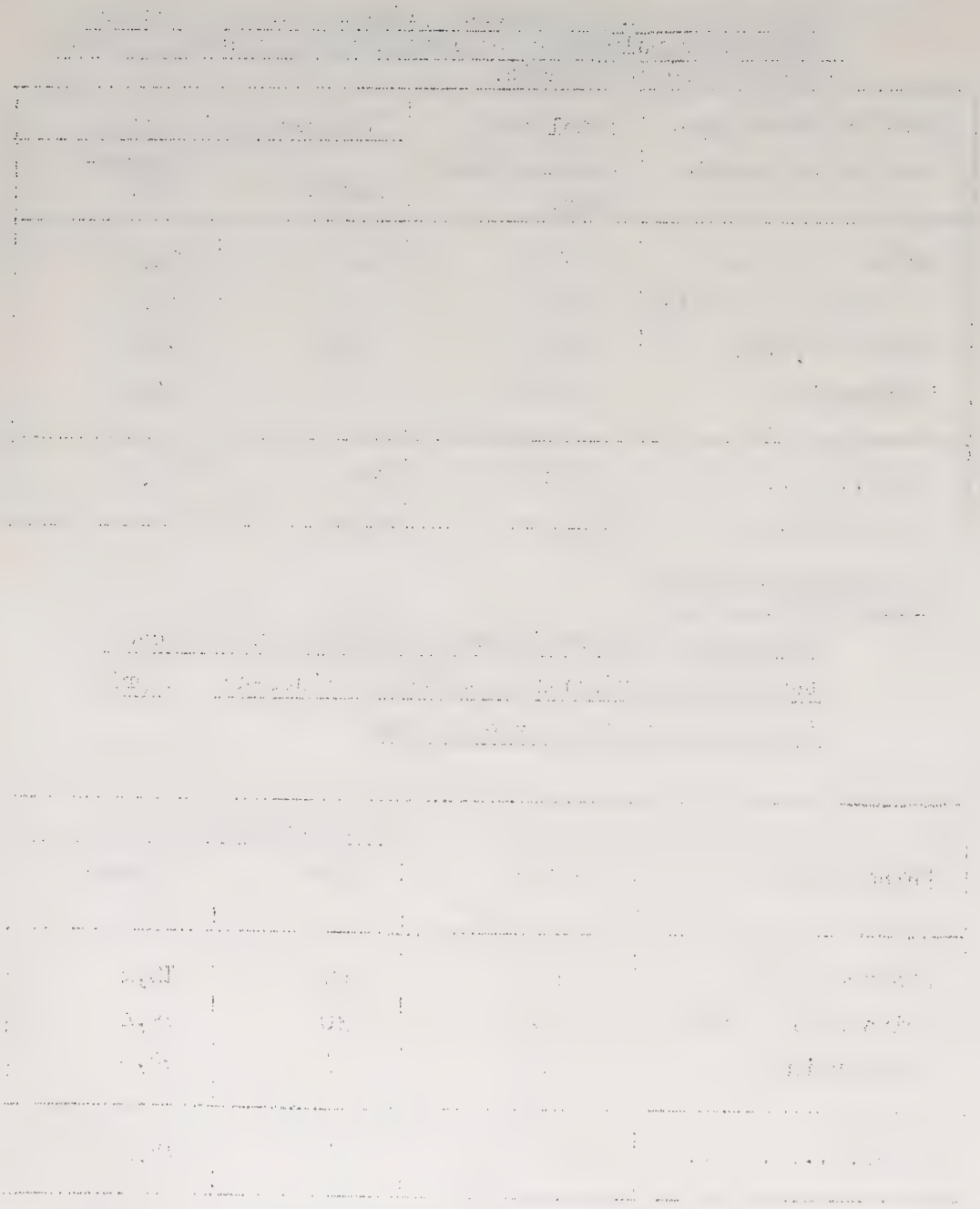
Fréquence de la résistance primaire dans 554 cas de tuberculose pulmonaire en fonction de la date de début apparente de la maladie.

Date du début apparent de la maladie	Total des souches testées.	Souches résistantes	
		Nombre	Pourcentage.
Moins de I mois	I88	42	22,3
I à moins de 3 mois	224	32	I4,2
3 mois et plus	II6	24	20,7
indéterminée	26	9	34,5
Total.....	554	I07	I9,3

// TABLEAU N° 20 //

Fréquence de la résistance primaire dans 554 cas de tuberculose pulmonaire selon que l'absence de prise de drogues a été totale ou non.

Prise de drogues	Total	Souches résistantes	
		Nombre	Pourcentage.
Absence totale	372	69	I8,2
Moins de I5 jours	I52	30	I9,4
Indéterminée	30	8	26,6
Total.....	554	I07	I9,3



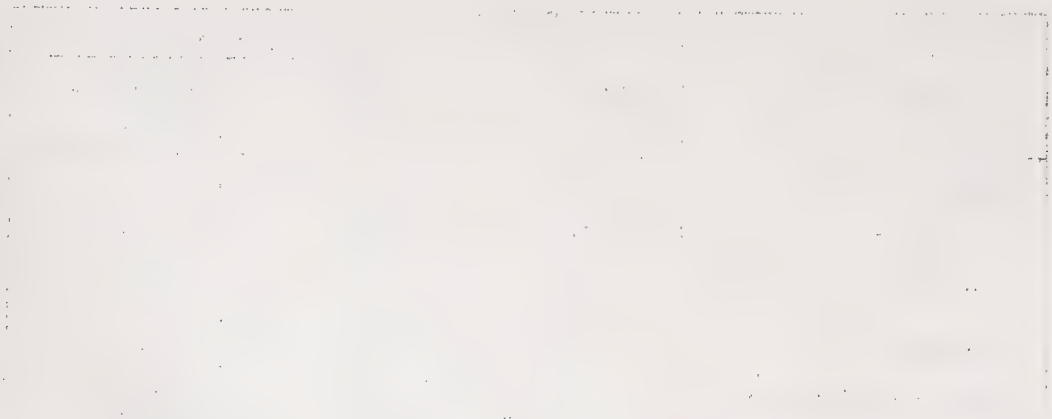
380 sujets ont été reconnus porteurs d'une tuberculose excavée. 72 d'entre eux présentaient une résistance primaire, soit I8,9%. 77 étaient porteurs d'une tuberculose non excavée : I4 présentaient une résistance primaire, soit I8% (Tableau n° 22).

Il n'y a donc aucune différence significative de la fréquence de la résistance primaire entre les deux groupes de tuberculose pulmonaire . Ce fait qu'il n'y a pas plus de résistances primaires dans les tuberculoses excavées, pourtant les plus sujettes à la résistance acquise en cas de traitement méconnu, confirme indirectement l'absence de traitement des malades c'est à dire la nature réellement primaire des résistances constatées.

// TABLEAU N° 2I //

Fréquence de la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire selon que le contaminateur est connu ou non et selon qu'il a été traité ou non.

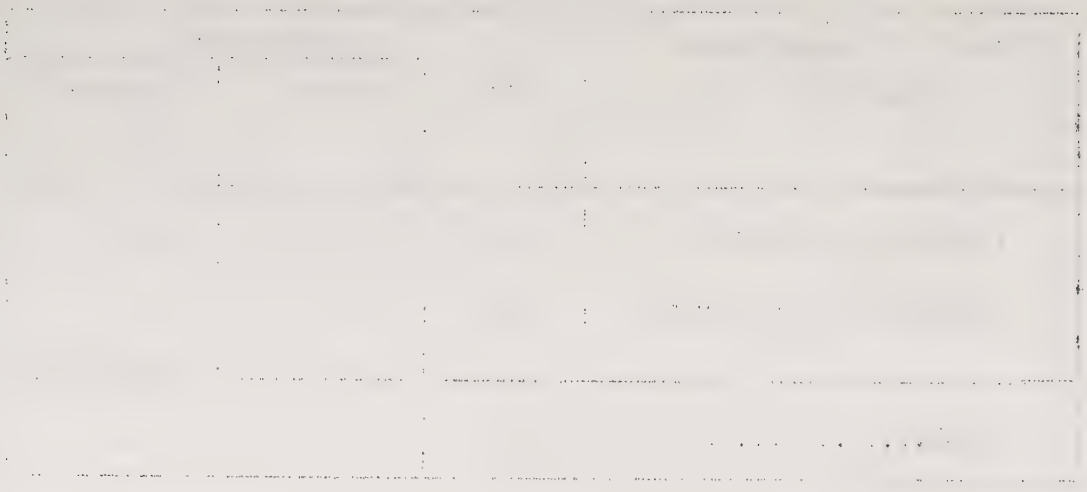
Contaminateur éventuel	Total	Résistance	
		Nombre	Pourcentage.
CONNU :			
- traité	II0	20	I8,I
- trait. inconnu	44	8	I8
Inconnu	I70	30	I7,6
sans renseignements	230	49	2I,3
Total.....	554	I07	I9,3



// TABLEAU N° 22 //

Fréquence de la résistance primaire dans 457 cas de tuberculose pulmonaire selon que la tuberculose est excavée ou non.

Forme de la tuberculose pulmonaire	Total	Résistance	
		Nombre	Pourcentage
Tuberculose excavée	380	72	I8,9
Tuberculose non excavée	77	I4	I8
Total.....	457	86	I8,7



CHAPITRE III

D I S C U S S I O N

L'analyse de nos résultats nous a permis de constater que la résistance primaire dans la région algéroise était caractérisée par sa fréquence et sa gravité.

Nous envisagerons successivement l'importance de la fréquence et de la gravité de la résistance primaire à ALGER, comparée à celle de la résistance primaire observée dans diverses régions du monde, et les conséquences épidémiologiques et thérapeutique des taux des résistances primaires constatés.

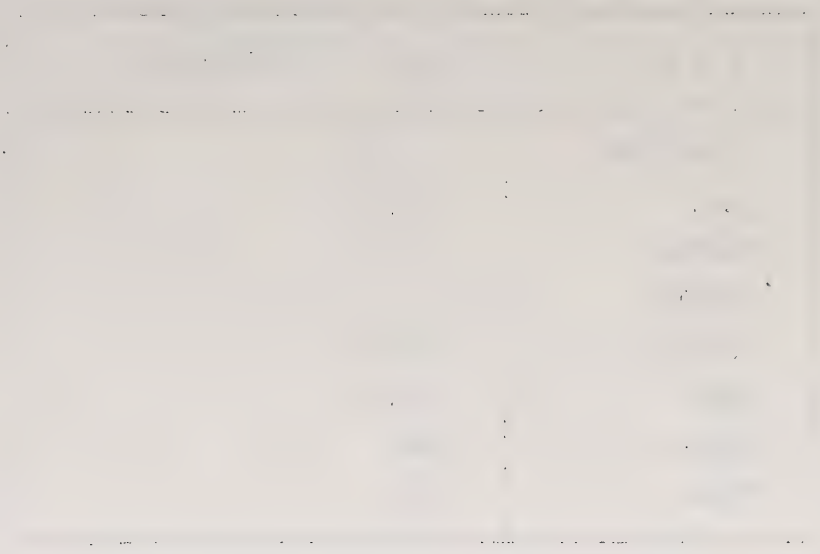
I. Fréquence et gravité de la résistance primaire.

Le taux de résistance primaire retrouvé à ALGER est de I6,6%. Ce taux est très proche de celui de I4,5% observé par CANETTI (8) chez les travailleurs nord-africains en FRANCE. Comme le montre le tableau n° 23 il est très voisin du taux trouvé dans les régions du monde où la tuberculose pose encore un grave problème.

P a y s	Taux de résistance
G.BRETAGNE	4,I%
U.S.A.	5,8%
FRANCE	I0,2%
ITALIE	I3,2%
TANGER	I6,6%
ALGER	I6,6%
HONG-KONG	20%
GHANA	23%

Deux autres faits caractérisent également la résistance primaire dans la région algéroise comme d'ailleurs dans les autres pays du monde où la tuberculose pose un problème de santé publique : la résistance à l'Isoniazide est plus fréquemment rencontrée, de même que la résistance à plus d'un antibiotique.

Ces deux faits trouvent certainement leur explication dans l'existence d'une très grande prévalence des résistances acquises à l'Isoniazide seul et à l'Isoniazide associé à d'autres drogues à ALGER, tandis que le taux de résistance acquise à l'Isoniazide seul ou associé est certainement moins important dans les pays où la lutte antituberculeuse est déjà fort avancée.



II. Signification épidémiologique de la résistance primaire.

Dans son rapport sur la deuxième enquête du Centre d'Etudes sur la résistance primaire à PARIS CANETTI concluait par les remarques suivantes :

" il faut insister sur l'intérêt de la résistance primaire en tant qu'indice de la fréquence des transmissions bacillaires. En ce domaine on aperçoit de plus en plus clairement les tendances. Les pays dans lesquels la résistance primaire est rare, sont tous des pays dans lesquels la fréquence des transmissions bacillaires, telle que la revèle la courbe des conversions tuberculiniques dans le jeune âge, est tombée très bas. A l'inverse, les pays dans lesquels la résistance primaire est fréquente, sont tous des pays, dans lesquels la fréquence des transmissions bacillaires, mesurée par le même indice, reste élevée.

Les raisons du parallélisme qui existe entre les deux phénomènes sont faciles à voir. Dans les pays à transmissions bacillaires rares, pays dans lesquels la morbidité tuberculeuse a considérablement diminué et prédomine très fortement dans les âges avancés, la plupart des tuberculoses sont actuellement d'origine endogène : issues d'un réservoir infectieux ancien, elles ne peuvent refléter fortement les changements qui se sont opérés dans les souches actuellement infectantes.

A l'inverse,dans les pays à transmissions bacillaires fréquentes,pays dans lesquels la morbidité tuberculeuse reste élevée,et atteint encore fortement les classes d'âges jeunes, une grande partie des tuberculoses sont encore d'origine exogène : issues du réservoir infectieux actuel,elles reflétent necessairement avec plus d'ampleur les changements,qui se sont opérés parmi les souches bacillaires infectantes,c'est à dire la présence parmi elles de nombreuses souches résistantes ".

La région algéroise occupe dans cette perspective une position très défavorable. Celle-ci se traduit à l'évidence par le taux élevé de l'index tuberculinique et par la gravité de la résistance primaire.

Le tableau n° 24 montre que l'index tuberculinique entre 0 à I0 ans et entre I0 à I5 ans est bien plus élevé qu'en FRANCE et surtout qu'en SUEDE. Dans ce dernier pays l'index tuberculinique entre 0 et I0 ans est en effet 5 fois moindre qu'en FRANCE et 7 fois moindre qu'en ALGERIE. Le taux de la résistance primaire est de la même façon 5 fois mondre en SUEDE qu'en FRANCE et 8 fois moindre en SUEDE qu'à ALGER.

Pays ou villes	Taux de résistance primaire	Index Tuberculinique	
		0 à I0 ans	I0 à I5 ans
A L G E R	I6,6%	35%	68%
F R A N C E	I0,2%	25%	44%
S U E D E	2%	5%	I0%

La densité infectante de l'agglomération algéroise est par ailleurs démontrée par le type de résistance primaire. Bien que les bacilles Isoniazido-résistants soient de virulence diminuée la fréquence des résistances primaires à l'Isoniazide sur le total des résistances primaires est beaucoup plus élevée que dans les autres pays. Ce fait ne peut s'expliquer autrement que par la sommation de surinfections massives à bacilles Isoniazido-résistants qui,en dépit de leur moindre virulence,parviennent finalement à engendrer la maladie.

III. Les conséquences thérapeutiques de la résistance primaire.

De nos résultats,il ressort que la résistance primaire est bien moins grave lorsqu'il s'agit de tuberculose extra-pulmonaire qu'en cas de tuberculose pulmonaire.

En effet,si la taux des résistances primaires est de 20% dans la tuberculose pulmonaire et si dans ce cas la résistance à 2 antibiotiques au moins est retrouvée I fois sur 2 dans les manifestations extra-pulmonaires de la tuberculose,le taux de la résistance primaire et sa gravité sont bien moindres. En fait le problème thérapeutique ne se pose qu'en cas de tuberculose pulmonaire.

Quelle conduite doit adopter le médecin dans la pratique journalière ?

I) L'idéal est évidemment de faire chez tout malade jamais traité un antibiogramme, avant l'institution de la chimiothérapie. En l'attente des résultats des tests de sensibilité,il convient d'administrer quotidiennement les trois antibiotiques majeurs aux doses optima. Ce qui permettra chez 9 malades sur IO l'action de deux antibiotiques efficaces.

Le résultat de l'antibiogramme permettra chez le dixième des malades résistants d'adapter l'antibiothérapie en recourant à l'utilisation des drogues de relais.

2) Mais la pratique systématique d'un titrage de résistance est aujourd'hui rarement réalisable en ALGERIE .

Aussi,l'on doit recourir à une méthode simple,ne nécessitant qu'un microscope qui permet de suspecter grossièrement,mais de façon efficace l'existence d'une résistance primaire. Il s'agit de la recherche et de la numération mensuelle systématique des bacilles de Koch dans l'expectoration. Lorsqu'après deux ou trois mois de traitement,la négativation ne se produit pas ,ou lorsqu'après une phase ephémère de négativation,l'examen des crachats montre la réapparition des bacilles de Koch,il est alors logique de suspecter l'existence d'une résistance primaire,surtout lorsque parallelement les lésions radiologiques ne s'améliorent pas ou même s'aggravent. Dans ces deux cas,il convient d'administrer une antibiothérapie de relais,en associant trois drogues nouvelles pendant 6 mois et 2 drogues de relais pendant I deuxième période de 6 mois selon le schéma de JANCIK.

CHAPITRE IV.

R O P H Y L A X I E

L'analyse et la discussion de nos résultats nous ont permis de constater la gravité des conséquences épidémiologiques et thérapeutiques de la fréquence et de la nature de la résistance primaire à ALGER. Nous pensons qu'il n'existe pas de " solution miracle " au problème ainsi posé,mais qu'une stratégie offensive doit être préférée à une stratégie défensive. C'est pourquoi il vaut mieux mettre tout en oeuvre pour prévenir l'apparition de la résistance primaire plutôt qu'envisager les moyens d'endiguer ses effets une fois qu'elle est constituée. Ainsi différentes mesures prophylactiques doivent être mises en oeuvre.

Il s'agit essentiellement :

I°/ d'accorder une priorité absolue au traitement de tout nouveau cas de tuberculose.

2°/ D'appliquer à tout nouveau malade une chimiothérapie correcte sous une surveillance stricte,seule méthode capable de réduire la production et l'alimentation du réservoir de germes résistants,à partir duquel se fait la contamination de sujets sains.

Une telle attitude est facile à énoncer mais bien difficile à mettre en oeuvre. Sa réalisation nécessite en effet la conception et la mise en place d'une organisation de lutte antituberculeuse concrêtement adaptée aux besoins du pays et basée sur une étroite

collaboration et une confiance réciproque entre les pouvoirs publics, les médecins et les malades. De plus,la lutte antituberculeuse doit pouvoir s'appuyer sur une réglementation et une législation qui auraient pour principes directeurs :

- de rendre effective la déclaration de tout nouveau cas de tuberculose.

- D'organiser et d'assurer le traitement gratuit de chaque nouveau cas de tuberculose dépistée;

- De procéder à la vaccination par le B.C.G. de tous les sujets de moins de vingt ans.

Dans l'immédiat,une mesure simple contribuerait,si elle était effectivement appliquée,à limiter d'une façon importante l'apparition de nouvelles sélections de bacilles résistants.

Il s'agit de la réglementation de la vente et de l'administration des drogues antibacillaires dans le pays. Cette réglementation aurait pour buts principaux :

- d'interdire les médicaments utilisant l'association prête à l'emploi d'une drogue antituberculeuse et d'un antibiotique non spécifique.

- D'interdire la fragmentation par un pharmacien d'une ordonance établie pour le traitement d'un tuberculeux.

- D'envisager la fabrication systématique de combinaisons indissociables dans une même présentation pharmaceutique de deux drogues,afin d'empêcher l'auto-administration d'une monothérapie,dont on sait qu'elle est la cause majeure de l'apparition des résistances bacillaires.

Le taux et la gravité de la résistance primaire que nous avons observés à ALGER rendent plus difficile mais plus urgent encore à résoudre le fléau de la tuberculose en ALGERIE.

La prévention de la résistance doit être au premier plan des préoccupations des médecins et des autorités sanitaires,car finalement il dépend d'eux que la résistance primaire ne vienne compromettre les progrès faits chaque jour difficilement,dans la lutte contre la tuberculose.

CONCLUSION

Le but de notre travail est d'évaluer la fréquence et l'importance de la résistance primaire du bacille de Koch aux antibiotiques dans la région algéroise et d'en tirer quelques conséquences sur les plans épidémiologique, thérapeutique et prophylactique.

Ier. Cette étude porte sur 794 souches de mycobactérium tuberculosis isolées à l'Institut Pasteur d'Algérie d'Octobre I963 à Décembre I967. Toutes provenaient de malades n'ayant jamais été traités auparavant ou ayant été traités pendant moins de I5 jours.

- La majorité des souches, 554 sur 794 soit 69,7% ont été isolées de tuberculose pulmonaire; le reste soit 240 souches ont été isolée de tuberculose extra-pulmonaire, en majorité de tuberculose méningée .

2ème. Le taux global de résistance primaire est de I6,6%. Dans un quart des cas il s'agit d'une résistance à l'Isoniazide seul. Dans le deuxième quart à la Streptomycine seule. Dans le troisième à l'association Isoniazide + Streptomycine. Le dernier quart des résistances primaires est constitué par des résistances multiples de types divers.

La résistance à 2 antibiotiques au moins existe dans la moitié des cas. L'Isoniazide et la Streptomycine sont concernés dans 3/4 des cas.

La résistance primaire est donc à la fois grave et fréquente.

3ème. L'évolution du taux des résistances primaires de I963 à I967 est défavorable. Le taux passe en effet de I2 à I8% de I965 à I967. Il n'ya pas de différence significative selon l'âge des malades.

4ème. Le taux de résistance primaire est beaucoup plus élevé dans les localisations pulmonaires de la tuberculose que dans les localisations extra-pulmonaires.

Il est respectivement de I9,3% dans les premières et de I0,4 dans les secondes. La diminution porte uniquement sur les souches résistantes à l'Isoniazide qui sont deux fois moins fréquentes en tuberculose extra-pulmonaire qu'en tuberculose pulmonaire. Le taux de résistance primaire à la Streptomycine est inchangé dans les deux localisations.

Ce fait est vraisemblablement lié à la moindre virulence des souches Isoniazide-résistantes dont l'aptitude à essaimer dans

l'organisme à partir de leur point d'implantation pulmonaire est diminué La fréquence et la gravité de la résistance primaire à ALGERsont comparables à celles des pays où la tuberculose pose encore un sérieux problème de santé publique. Elles traduisent l'importance des contaminations tuberculeuses à ALGER. Ce que vérifie l'étude de l'index tuberculinique.

5ème. Il n'existe pas de solution thérapeutique toute faite à la résistance primaire. Lorsque l'antibiogramme systématique n'est pas possible la surveillance bacilloscopique mensuelle semble être le moyen le plus sûr de dépister la résistance. Si la négativation des crachats ne se produit pas ou si les bacilles réapparaissent après une phase éphémère de négativation,le traitement initial par les 3 drogues majeures doit être remplacé par trois drogues nouvelles.

6ème. De même qu'il n'existe pas de solution toute faite au problème thérapeutique,il n'existe pas de solution miracle dans la prophylaxie de la résistance primaire. Mieux que toutes les mesures préventives destinées à empêcher la contamination phtisiogène par des bacilles résistants,il nous semble préférable de viser à ne plus créer de résistances acquises,source ultérieure de ces contaminations à bacilles résistants.

Dans ce but nous préconisons :

I. la priorité absolue au traitement des nouveaux cas de tuberculose.

2. L'application rigoureuse d'une chimiothérapie bi-hebdomadaire, ambulatoire contrôlée par des dispensaires spécialisés, après une phase initiale courte de chimiothérapie continue à l'Hôpital.

3. La vaccination systématique par le B.C.G. des sujets de moins de 20 ans.

4. Une réglementation permettant d'interdire la vente des médicaments utilisant l'association prête à l'emploi d'un antibiotique antituberculeux et d'un antibiotique non spécifique; d'une réglementation interdisant la fragmentation par un pharmacien d'une ordonance établie pour le traitement d'un tuberculeux; et enfin d'une réglementation autorisant sous contrôle rigoureux la fabrication de combinaisons indissociables d'antibiotiques antituberculeux afin d'empêcher l'auto-administration d'un seul antibiotique.

Si de telles mesures et de telles réglementations étaient prises elles fairaient probablement perdre à la lutte antituberculeuse son caractère d'urgence sanitaire.

B I B L I O G R A P H I E

(I) BARIETY M.,BONNIOT R., BONNAUD G., et SAINT PAUL.
Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques chez I46 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage parisien.
Rev. Tuberc. (Paris) I962, 28, 525.

(2) BELL Wand BROWN P.B.
Bacterial resistance to streptomycin,PAS and isoniazid in untreated patients with symptomatic pulmonary tuberculosis in Ashanti.
Tubercle (London) I960, 4I, 247-252.

(3) BERNARD E .,KREIS B., PARIENTE D., et PRETET S.
Fréquence de la résistance primaire à la clinique de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital Laënnec,de I957 à I962.
Rev.Tuberc. (Paris) I964,28 I72-I76.

(4) BOGENE
Infection with drug resistant tubercle bacilli Trans. I7th Conf.Tuberc.Veterans Adm.
Washington, I959, pages 244-25I.

(5) BRENNAN A.I.,WICKELHAUSEN RH.
Primary resistance.
J. Amer. Med. Ass. I949, I40, I275

(6) BOULAHBAL M.
Résistance acquise aux antibiotiques antituberculeux.
Thèse Alger Juillet I968.

(7) BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION.
Acquired drug resistance in patient with pulmonary tuberculosis in Great Britain, A National Survey.
Tubercle (London) I963, 44, I - 26.

(8) CANETTI G., KREISS B., THIBIER R.,GAY Ph., et LE LIRZIN M.
Données actuelles sur la résistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte (2ème enquête du Centre d'Etudes sur la résistance primaire,année I965-I966.
Revue de la Tuberculose et de Pneumologie I967,T 3I, n° 4.

(9) CANETTI G., KREISS B., THIBIER R., et GROSSET J.
Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2I45 cas de tuberculose pulmonaire non encore traités provenant de diverses régions de France.
Revue de la Tuberculose (Paris) I964, 28, III5

(I0) CHAVES AD., ROBINS.,ABELES H.,PEIZER LR.,DANGLERG et WIDELOCK.
The prevalence of streptomycin and INH resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in patients with newley discovered and untreated active pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Tuberc. I955, 72, I43

(II) CHAVES A.D.,ROBINS A.B.,ABELES H.,PEIZER L.R.,DANGLER G.,et WIDELOCK D.
Further observations on the prevalence of streptomycin and INH resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in patients with newly discovered and untreated active pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Tuberc., I956, 74, 293.

(I2) CHAVES A.D.,DANGLER G.,ABELES H.,ROBINS A.B. et WIDELOCK D.
The prevalence of drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from untreated patients in New-York City during I960.
Am.Rev.Resp.Dis. I96I, 84, 647-656.

(I3) CHAVES A.D.,DANGLER G.,ABELES H.,ROBINS A.B.,WIDELOCK D.
The prevalence of drug resistance among strains of M. tuberculosis isolated from ambulatory patients in New-York City.
Am. Rev. Tuberc. I96I, 84, 744-745.

(I4) CHICOU J.,HETRICK G.,LAHLOU M.,LE HIR M.,MERCIER A.,NEEL R., RIST N., et VINCENT J.
Enquête contrôlée sur trois types de traitement per-os de la tuberculose pulmonaire réalisée au Maroc à Tanger(INH + Ethionamide., INH + PAS., INH seul).
Rev. de la Tuberculose, I96I, 25, I03I-I056.

(I5) DISSMANN E., IGLAUER.
Uber die haüfigheit bakterellien Resistenz bei lungen-tuberculosen zu Beginn der stationären-Bahndlung.
Tuberkulosearzt, I960, I4, I - 9.

(I6) EHRLICH P.
Chemiotherapeutische trypanosonem studien.
Berlin Klin. Wichensch. I907, 44, 233-236

(I7) FOX W.,WIENER A.,MITCHISON D.A., SELKON J.B. et SUTHERLAND I.
The prevalence of drug-resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulmonary tuberculosis. A national survey I956.
Tubercle. I957, 38, 7I.

(I8) FRAGA H., MAGARO M.F.,SANTIAGO A.C., et AIMEIDA A.P.
Contribution à l'étude de la résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments standards à Rio de Janeiro.
Bull. Un. Int. Tuberc. I962, 32, 36-5I.

(I9) FURTOS N.C., DOANE E.A.,
Primary resistance .
J.Amer.Med. Ass. I949, I40, I274

(20) GARCIA-ROSSEL O.
Primary resistance.
OMS WO/TB/Techn.Information/ 34 6 August I964.

(2I) GERBEAUX J., NOUFFLARD GUY-LOE H., ROUCHON M. et LE LIRZIN.
Primo-infection tuberculeuse de l'enfant à bacilles résistants au cours des années I957-I960.
Rev.Tuberc. (Paris), I962, 26, 434-468.

(22) GERZTEN E., BRUMMER D.L., ALLISON M.J., et HENCH M.E.
Increased resistance of Mycobacterium tuberculosis.
J. Amer. Med. Assoc. I963, I85-, 6-I0.

(23) GOCKE.

Primary **resistance.**

OMS/ WHI/TB Techn. Information/34 I964 (6 Août)

(24) GROSSET J., CHAULET P.,LARBAOUI D.,DRIF M.,HADJADJ G. et LEVI VALENSI P.

La résistance primaire à ALGER.

J. Med. Maroc I965 Ip 5I

(25) GROSSET J., BENHASSINE M.,

La résistance primaire du bacille de Koch aux antibiotiques dans les Hôpitaux d'ALGER.

(R.de T. I967 T 3I. n° 4).

(26) HINSHAW H.C., and FELDMAN W.H.

Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis. A preliminary report.

Proc. Staff. Neet. Mayoclin. I945, 20, 3I3-3I8

(27) IWASAKI T.

Epidemiology, bacteriology and clinics of primary drug resistance of tubercle bacilli in Japan.

Bull. Un. Int. Intern. Tuberc. I962, 32, II8-I22.

(28) KOSSIAKOFF M.G.

De la propriété que possédent les microbes de s'accomoder aux substances antiseptiques.

Annales Institut Pasteur., I887, I, 465-476

(29) KREISS B.

La résistance d'emblée du bacille tuberculeux aux médicaments. Résumé du président. XVIe Confér. Un. Int.Tuberc.

Bull. Un. Int. Tuberc. I962, 32, I29-I3I.

(30) KREISS B.

Resistance primitive en tuberculose.

Poumon et Coeur (Paris), I962, 435-448.

(3I) LAHLOU M.

La résistance primaire au Maroc.

J. Med. Maroc. I965, Ip 47.

(32) MEISSNER G.

Primär resistente Tuberkelbakterien bei Kindern und Erwachsenen in den Jahren I953 bis I959.

Wien. Ztschr. Inn. Med. I960, 4I, pp. 389-409.

(33) MEISSNER G.

Primary drug resistance of tubercle bacillus (bacteriological, therapeutic and epidemiological aspects). XVIe Conf. Inter. Tuberc.

Bull. Un. Intern.Tuberc. I962, 32, pp. I5-35.

(34) MEYER L. et DURAND M.

Fréquence croissante des souches résistantes à l'Isoniazide chez les malades arrivant en sanatorium.

Rev. Tuberc. (Paris) I954, I8, 740.

(35) MILLER A.B., TALL.R.,FOX.W.,IEFFORD M.J., et MITCHINSON.
Primary drug resistance pulmonary tuberculosis in Great Britain. Second national Survey.
I963 Tubercle (Lond), I966, 47, p.92.

(36) MITCHISON D.A. and SELKON J.B.
Bacteriological aspects of a survey on the incidence of drug resistant tubercle bacilli among untreated patients.
Tubercle, I957, 38, 85.

(37) MOUNEDJI A.
Contribution à l'étude des tuberculoses pulmonaires résistantes d'emblée aux antibiotiques en milieu algérien.
Thèse doctorat en médecine (3 Novembre I962).

(38) ORREGO PUELMA,H.,HERRERA MALMSTEN L.,OLIVARES J.,BOTTESELLE O.
Quelques considérations sur des résistances primaires et secondaires en tuberculose,au Chili.
Rev. Tuberc. (Paris), I964,28,788-797.

(39) PEPYS J.,MITCHISON D.A. et KINSLEY B.J.
The prevalence of bacterial resistance to isoniazid and to PAS in patients with acute pulmonary tuberculosis presenting for treatment in East Africa.
Tubercle,I960, 4I, 32-36.

(40) RIST N. et CROFTON J.
La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hôpitaux et les sanatoriums.
Bull. Un. Intern. Tuberc., I960, 30, 2-47.

(4I) THIBIER R., CANETTI G.,LEPEUPLE A.,GROSSET J. et VIVIEN J.N.
Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités.
Rev. Tuberc. (Paris), I960, 24, 83I-863.

(42) THIBIER R., CANETTI,G.,LEPEUPLE A.,GROSSET J. et VIVIEN J.N.
Evolution de la fréquence de la résistance primaire chez les étudiants tuberculeux à Paris. XIV° Congrès National de la tuberculose.
Rev. Tub. (Paris), I964, 28, 848- 850.

(43) TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE,MADRAS.
A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India.
Bull. Wld. Hlth. Org. I959, 2I, 5I-I44.

(44) TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTRE,MADRAS.
A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India.
Bull. Wld. Hlth. Org. I960, 23, 535-585.

(45) UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE.
XVI° Conf. Intern.Toronto, I96I.
Bull. Un. Intern. Tuberc. I962, 32,I5-I30.

(46) UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE. Résumé du Président
XVI° Conf. Intern. Toronto, I96I.
Bull. Un Intern. Tuberc. I962, 32, I29-I30.

(47) UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE.
Résultats de la première expérience de chimiothérapie organisée par l'UICT.
Bull. Of. Inter.Un. Tuberc. Vol XXX IV N° 2 I964

(48) UNITED STATES PUBLIC HEALTH SERVICE (CHAPMAN P.T.)
Incidence of drug resistance in previously untreated patients. Trans. 22 and Research Conf. In Pulm. Dis. Veterans Adm. I963, 8I-87.

(49) VETERANS ADMINISTRATION (MITCHELL R.S.)
Discussion of table I : C.
Trans. II th Conf. Chemoth. Tuberc. I952, 23,30-4I.

TABLE DES MATIERES

PAGES

INTRODUCTION 8

HISTORIQUE I3

CHAPITRE UN 25

MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE DEUX 33

I. RESULTATS GLOBAUX

a) Niveaux de résistance à l'INH
b) Niveaux de résistance à la SM

II. RESULTATS ANALYTIQUES

a) Selon l'année
b) Selon la localisation tuberculeuse

A. Tuberculose pulmonaire.
B. Tuberculose méningée
C. Tuberculose pleurale
D. Autres localisations
E. Comparaison entre tuberculose pulmonaire et tuberculose extra-pulmonaire

III. VERIFICATIONS DE L'ANALYSE REELLEMENT PRIMAIRE DE LA RESISTANCE PRIMAIRE

// HAPITRE TROIS 69

DISCUSSION.

I. Fréquence et gravité de la résistance primaire.

II. Signification épidémiologique de la résistance primaire.

III. Conséquences thérapeutiques.

// HAPITRE QUATRE 77

PROPHYLAXIE DE LA RESISTANCE PRIMAIRE

// O N C L U S I O N

//) I B L I O G R A P H I E